

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

THIS PAGE BLANK (USPTO)

**PRIORITY
DOCUMENT**

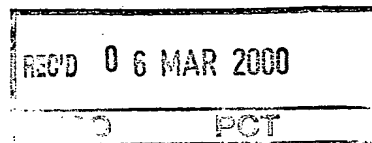
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

EP 09 / 390



EPO - Munich
24

24. Feb. 2000



Bescheinigung

Die MEMOREC Medical Molecular Research Cologne Stoffel GmbH in Köln/Deutschland hat
eine Patentanmeldung unter der Bezeichnung

"Aspartatprotease"

am 22. Januar 1999 beim Deutschen Patent- und Markenamt eingereicht.

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprüng-
lichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

Die Anmeldung hat im Deutschen Patent- und Markenamt vorläufig die Symbole
C 12 N, C 12 Q und C 07 K der Internationalen Patentklassifikation erhalten.

München, den 8. Februar 2000

Deutsches Patent- und Markenamt

Der Präsident

Im Auftrag

199 02 550.9

Hiebinger

Aspartatprotease

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind eine Aspartatprotease, Nucleinsäuren kodierend für die Aspartatprotease sowie die damit in Verbindung stehenden Inhibitoren, Antikörper, Arznei- und Diagnostikmittel.

Die vorliegende Erfindung stellt eine Aspartatprotease mit zwei Aspartatresten in einer katalytisch aktiven Struktur, wobei ein erster Aspartatrest in einem Motiv X_1GX_2GD liegt und ein zweiter Aspartatrest in einem Motiv $X_3X_4DX_5$ liegt, wobei X_1 , X_2 , X_3 und X_5 unabhängig voneinander ausgewählt werden aus Ala, Val, Leu, Met und Ile und X_4 eine aromatische Aminosäure ist, und die Motive X_1GX_2GD und $X_3X_4DX_5$ in einer Transmembranregion liegen, zur Verfügung. Für die Motive wurde der Einbuchstabencode der Aminosäuren verwendet, d.h. D = Asp, G = Gly usw..

Solche Aspartatproteasen sind mit hoher Wahrscheinlichkeit an der Spaltung des Amyloid Precursor Proteins (APP) beteiligt. In einer Ausführungsform der Erfindung stellt die erfindungsgemäße Aspartatprotease die bisher nicht identifizierte γ -Secretase dar, die an der Prozessierung des APP zu den als A β bezeichneten Amyloidpeptiden beteiligt ist.

Ein Überblick über die Rolle der γ -Secretasen bei der Entstehung der Alzheimerschen Erkrankung geben S.L. Ross et al. in J. of Biol. Chem. 273 (1998), 15309-15312.

Bevorzugte Aspartatproteasen der vorliegenden Erfindung weisen zusätzlich eine Sequenz $PALX_6YX_7VP$ auf, wobei X_6 und X_7 die gleiche Bedeutung haben wie X_1 . Es wird jedoch bevorzugt, daß X_6 und X_7 Leucin oder Isoleucin sind.

Insbesondere handelt es sich bei den Aspartatproteasen um Aspartatproteasen von Säugetieren, insbesondere von Menschen.

Die erfindungsgemäßen Aspartatproteasen weisen die katalytisch aktiven Aspartatreste in einer Region auf, die innerhalb eines Transmembranbereichs liegt. Transmembranbereiche lassen sich bei Kenntnis der Sequenz eines Proteins aufgrund verschiedener Modelle vorhersagen. Sie sind dadurch gekennzeichnet, daß in einem Bereich überwiegend hydrophobe Aminosäuren liegen, die von Bereichen flankiert werden, in denen eher hydrophile Aminosäuren liegen.

Besonders bevorzugte Aspartatproteasen der vorliegenden Erfindung werden als psnlike 1 bis 4 bezeichnet. Die humanen und murinen Aminosäuresequenzen sind in der Figur 1 gezeigt.

Weiterhin sind Varianten der erfindungsgemäßen Aspartatproteasen Gegenstand der Erfindung. Varianten sind Proteine, die durch einen oder mehrere Mutationen, Insertionen und Deletionen, insbesondere durch konservative Austausche, von den erfindungsgemäßen Aspartatproteasen abgeleitet sind. Auch Nucleinsäuren, die für die erfindungsgemäßen Aspartatproteasen kodieren, sind Gegenstand der Erfindung. Bevorzugte erfindungsgemäße Nucleinsäuren sind solche, die in der Figur 2 gezeigt sind. Auch komplementäre Nucleinsäuren sind Bestandteil der Erfindung.

Die erfindungsgemäßen Aspartatproteasen sind an der Spaltung des APP zum A β beteiligt und sind damit indirekt an der Entstehung beispielsweise der Alzheimerschen

Erkrankung beteiligt. Daher sind auch Inhibitoren, die die Expression oder die Aktivität der Aspartatproteasen hemmen, Gegenstand der Erfindung. Solche Inhibitoren können in einfachen Verfahren identifiziert werden. Entsprechende Inhibitoren können beispielsweise durch Messung der Expression oder der Aktivität der Aspartatproteasen in Gegenwart von potentiellen Inhibitoren identifiziert werden. Insbesondere zur Messung der Expression eignen sich gegen die Aspartatproteasen gerichtete Antikörper, die somit ebenfalls Bestandteil der Erfindung sind.

Die erfindungsgemäßen Aspartatproteasen, Nucleinsäuren, Inhibitoren und Antikörper können in Arznei- und Diagnostikmitteln enthalten sein. Sie eignen sich insbesondere zur Behandlung oder Diagnose von Erkrankungen, die mit der Spaltung des Amyloid Precursor Proteins ursächlich verbunden sind, insbesondere der Alzheimerschen Erkrankung.

Patentansprüche

1. Aspartatprotease mit zwei Aspartatresten in einer katalytisch aktiven Struktur, wobei ein erster Aspartatrest in einem Motiv X_1GX_2GD liegt und ein zweiter Aspartatrest in einem Motiv $X_3X_4DX_5$ liegt, wobei X_1 , X_2 , X_3 und X_5 unabhängig voneinander ausgewählt werden aus Ala, Val, Leu, Met und Ile und X_4 eine aromatische Aminosäure ist, und die Motive X_1GX_2GD und $X_3X_4DX_5$ in einer Transmembranregion liegen.
2. Aspartatprotease nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Aspartatprotease die Sequenz $PALX_6YX_7VP$ aufweist, wobei X_6 und X_7 die gleiche Bedeutung haben wie X_1 .
3. Aspartatprotease nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß X_6 und X_7 ausgewählt sind aus Leucin und Isoleucin.
4. Aspartatprotease nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Transmembranregion eine Region ist, bei der die Aminosäuren überwiegend hydrophob sind.
5. Aspartatprotease nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Aspartatprotease eine der Sequenzen psnlike 1, psnlike 2, psnlike 3 oder psnlike 4 aufweist.
6. Nucleinsäuren kodierend für eine Aspartatprotease nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5.

7. Nucleinsäuren nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß sie die Sequenzen psnlike 1, psnlike 2, psnlike 3 oder psnlike 4 aufweisen.
8. Inhibitoren, dadurch gekennzeichnet, daß sie die Expression der Aspartatprotease nach einem der Ansprüche 1 bis 5 hemmen.
9. Inhibitoren, dadurch gekennzeichnet, daß sie die Aktivität der Aspartatprotease nach einem der Ansprüche 1 bis 5 hemmen.
10. Antikörper, gerichtet gegen Aspartatproteasen nach einem der Ansprüche 1 bis 5.
11. Verfahren zur Identifizierung von Inhibitoren, dadurch gekennzeichnet, daß die Aktivität der Aspartatproteasen nach einem der Ansprüche 1 bis 5 in Gegenwart von potentiellen Inhibitoren gemessen wird.
12. Arzneimittel enthaltend eine Aspartatprotease nach einem der Ansprüche 1 bis 5, eine Nucleinsäure nach einem der Ansprüche 6 bis 7, einen Inhibitor nach Anspruch 8 oder 9 oder einen Antikörper gemäß Anspruch 10.
13. Verwendung eines Arzneimittels nach Anspruch 12 zur Behandlung von Erkrankungen, die mit der Spaltung des Amyloid Precursor Proteins ursächlich verbunden sind, insbesondere der Alzheimerschen Erkrankung.
14. Diagnostikum enthaltend eine Aspartatprotease nach einem der Ansprüche 1 bis 5, eine Nucleinsäure nach einem der Ansprüche 6 bis 7, einen Inhibitor nach Anspruch 8 oder 9 oder einen Antikörper gemäß Anspruch 10.

15. Verwendung des Diagnostikmittels nach Anspruch 14 zur Diagnose von Erkrankungen, die mit der Spaltung des Amyloid Precursor Proteins ursächlich verbunden sind, insbesondere der Alzheimerschen Erkrankung.

Zusammenfassung

Aspartatprotease mit zwei Aspartatresten in einer katalytisch aktiven Struktur, wobei ein erster Aspartatrest in einem Motiv X_1GX_2GD liegt und ein zweiter Aspartatrest in einem Motiv $X_3X_4DX_5$ liegt, wobei X_1 , X_2 , X_3 und X_5 unabhängig voneinander ausgewählt werden aus Ala, Val, Leu, Met und Ile und X_4 eine aromatische Aminosäure ist, und die Motive X_1GX_2GD und $X_3X_4DX_5$ in einer Transmembranregion liegen.

>psnlike1_human

GGSLHFSPPRVPCSRVFCVPPPGGCGLPSPVSAASRPQGPTTPWCLPRRYMKHKRDDGPE
KQDEDAVDVTPVMTCVFVVMCCSMLVLLYYFYDLLVYVVIGIFCLASATGLYSCLAPCVR
RLPSASAGESALLAPTIPNNSLPYFHKRPQARMLLLLALFCVAVSVVWGVFRNEDQWAWVL
QDALGIAFCLYMLKTIRLPTFKACTLLLLVLFYDIFVVFITPFLTSGSSIMVEVATGP
SDSATREKLPMVLKVPRLNSSPLALCDRPFSLGFGDILVPGLLVAYCHRFDIQVQSSRV
YFVACTIAYGVGLLVTFVALALMQRGQPALLYLVPCTLVTSCAVALWRRELGVFWTGS GF
AKVLPPSPWAPAPADGPQPPKDSATPLSPQPPSEEPATSPWPAPQSPKSRSTSEEMGAGAP
MREPGSPAESEGRDQAQPSVTPQPGASA

>psnlike2_human

LIFLSGLCIAVAVVWAVFRNEDRWAWILQDILGIAFCLNLIKTLKLPNFKSCVILLGLLL
LYDVFFVFITPFIITNGESIMVELAAGPFGNNEKLPVVIRVPKLIYFSVMSVCLMPVSI
L GFGDIIVPGLLIAYCRRFDVQTGSSYIYYVSSTVAYAIGMILTFVVLVLMKKGQPALLYL
VPCTLITASVVAWRRKEMKKFWKGNSYQMMDHLDCA TNEENPVISGEQIVQQ

>psnlike2_mouse

VLGFGDIIVPGLLIAYCRRFDVQTGSSYIYYISSTIAYAVGMIITFVVLMMVMTGQPALLY
LVPCTLITVSVAWSRKEMKKFWKGSSYQVMDHLDYSTNEENPVTTDEQIVQQ

like3_human

PASLLQQPELESDPERTSPWTRPSAIRITAVRGRRPHQQHYAAAFHVRGHRAGLRQ
GAAAHLPAPLLPVRCARGKNASDMPETITSRDAARFPIIASCTLLGLYLFFKIFS
QYINLLLSMYFFVLGILALSHTISPFMNKFFPASFNNRQYQLLFTQSGGENKEEI INYE
FDTKDLVCLGLSSIVGVWYLLRKHWIANNLFGLA FSLNGVELLHLNNVSTGCILLGGLFI
YDVFWVFGTNVMVTVAKSFEAPIKLVPQDLLEKGLEANNFAMGLGLGDVVIPIGIFIALLL
RFDISLKKNTHTYFYTSFAAYIFGLGLTIFIMHIFKHAQPALLYLVPACIGFPVLVALAK
GEVTEMFSYEESNPKDPAAVTESKEGTEASASKGLEKKEK

>psnlike3_mouse

SVLGGTSLPVSLGERGFPRASASSPSTFVLRRPELESEPERSSPWIRLSAIRTTAARGWHP
SQRHDAALHARGHRAGLWQPPAHGAAHLPAPLRSVRCARGKSSSDMPETITSRDAAR
FPIIASCTLLGLYLFFKIFSQYINLLLSMYFFVLGILALSHTISPFMNKFFPANFPNRQ
YQLLFTQSGGENKEEI INYEFTKDLVCLGLSSVGVWYLLRKHWIANNLFGLA FSLNGV
ELLHLNNVSTGCILLGGLFIYDIFWVFGTNVMVTVAKSFEAPIKLVPQDLLEKGLEADN
FAMGLGLGDIVIPGIFIALLLRFDISLKKNTHTYFYTSFAAYIFGLGLTIFIMHIFKHAQP
ALLYLVPACIGFPVLVALAKGEVAEMFSYEESNPKDPAAVTESKEESTEASASKRLEKKE
K

>psnlike4_human

QVSTFLISILLIVYGSFRSLNMDFENQDKEKDSNSSSGSFNGNSTNNSIQ TIDSTQALFL
VSLLVMMFFFDVSVQVFTICTAVLATIAFAFLLLPQCQYLTRPCSPQNKISFGCC
AELLSFSLSVMLVLIWVLTGHWLLMDALAMGLCVAMIAFVRLPSLKVSCLLLSGL
FWVFFSAYIFNSNVMVKVATQPADNPLDVLSRKLHLGPNVGRDVPRLSLPGKLVF
PSSTGSHFSMLGIGDIVMPGLLLCFVLRDNYKKQASGDSCGAPGPANISGRMQKVSFYH
CTLIGYFVGLLTATVASRIHRAAQPALLYLVPFTLLPLLT MAYLKGDLRRMWSEPFHKS
SSSRFLEV

>psnlike4_mouse

QNKISFGCCGRFTAELLSFYLSVMLVLIWVLTGHWLLMDALAMGLCVAMIAFVRLPSLK
VSCLLLSGLLIYDVFWVFFSAYIFNSNVMVKVATQPADNPLDVLSRKLHLGPNVGRDVP
RLSLPGKLVFPSSTGSHFSMLGIGDIVMPGLLLCFVLRDNYKKQASGDSCGAPGXANISG
RMQKVSFYHCTLIGYFVGLLTATVASRVHRAAQPALLYLVPFTLLPLLT MAYLKGDLRRM
WSEPFHKS SSSSRFLEV

Fig. 1

Fig. 2

```

>psnlike1_human
GGGGCGGTTCCCTTGCaTTTCAGTCCCCCGGGTCCCCCTCCTGCTCCCGG
GTTTTCTGcCcCGTTCCCCCGGGTGGCTGTGGGCTCCCGAGCCCCGTGTC
GGCCAGCCGGCCCCAGGGCCCCACGACCCCATGGTGTCTCCCAAGAAGGT
ACATGAAGCACAAGCGCGACGATGGGCCCCGAGAAGCAGGAGGACGAGGCG
GTGGACGTGACGCCGGTGATGACCTGCGTGTTTGTGGTGATGTGCTGCTC
CATGCTGGTGCTGCTCTACTATTTCTACGATCTCCTCGTGACGTGGTCA
TCGGGATCTTCTGCCTGGCCTCCGCCACCGGCCTCTACAGCTGCCTGGCG
CCCTGTGTGCGGCGGCTGCCTTCGGCAAGTGACAGGTGAGTCTGCCCTGCT
GGCCCCGACGATCCCCAACAACAGCCTGCCCTACTTCCAGAAGCGCCCGC
AGGCCCCGTATGCTGCTCCTGGCGCTCTTCTGCCTGGCCGTACGCGTGGTG
TGGGGCGTCTTCCGCAACGAGGACCAGTGGGCGTGGGTCTCCAGGATGC
CCTGGGCATCGCCTTCTGCCTCTACATGCTGAAGACCATCCGTCTGCCCA
CCTTCAAGGCCTGCACGCTGCTGCTGGTGCTGTTCTCTACGACATC
TTCTTCTGTTTTCATCACGCCCTTCTGACCAAGAGTGGGAGCAGCATCAT
GGTGGAGGTGGCCACTGGGCCCTCGGACTCAGCCACCCGTGAGAAGCTGC
CCATGGTCTGAAGGTGCCCAGGCTGAACCTCCTACCTCTGGCCCTGTGT
GACCGGCCCTTCTCCCTCCTGGGTTTCGGAGACATTTTGGTGCCAGGGCT
GCTGGTGGCCTACTGCCACAGGTTTGACATCCAGGTACAGTCCCTCCAGGG
TATACTTCGTGGCCTGCACCATCGCCTATGGCGTTGGCCTCCTTGTGACA
TTCTGTGGCACTGGCCCTGATGCAGCGTGGCCAGCCGCTCTCCTCTACCT
CCCTGTCACGCTGGTGACGAGCTGCGCTGTGGCGCTCTGGCGCCGGG
GGGCGTGTCTTGGACGGGACGGCTTTGCGAAAGTCTACCTCCA
CGTGGGCCCCAGCACCAGCCGACGGCCCCGAGCCTCCCAAAGACTC
TGCCACGCCACTCTCCCCGAGCCGCCAGCGAAGAACCAGCCACATCCC
CCTGGCCTGCTGAGCAGTCCCCAAAATCACGCACGTCCGAGGAGATGGGG
GCTGGAGCCcCaATGCGGGAGCCTGGGAGCCCAGGTGAATCEGAGGGCCG
GGACCAGGCCcAGCCGTCCCCGTAACCCAGCCTGGCGCCTGGGCCTAGG
GGAGGGGTGAGACGCTCGCTGCCGTGCCGCCACACCAAGATGTTGGGGC
TGCCTGGCGCCCACTGGAGACAGACAGACAGACGCTGTCCCCCGGGACC
GAGGCCTGTGCCGTcCCCACCCGcCCCAACATGGTGCTCATCTTGCCGA
GACCCCTGCGGTCTGTGCCCGCGCCAGCCAGCTGCCCGGCTGCACGC
CTGCTGCTCCCAGCTCGCCCGGCTGCCACAAGCTCTCTGCGGGTGCATCC
TCCCCACCGGGTCCGTCTCGCAGGCCCTGCCCGCCTCTGTGCAGACC
CTCAAGCGTCTGTCTGATGAGTGAGCAGGCGTGGGTGGACTCTGGCCGCG
GCCACACTTGGTGCTCACCAGCTGCTTCGGCCTTCAGGTGACCTCCCTCC
CCACGGCATCCTGCTCTCCGGGTGGAAGAGCAGCTTTCTGTCTCCAGAA
GGCATCGTTTTTCCcTCTTGAGcAGATCGGAGCCCCCTGGGAGGTTTGGAA
GCTGCCCTCAAGCCTAGGACACGGACCAGTGGCCGGGGCGGCTCTGGCC
CCTGACGCTGGCTGAGACAGGCCGTGGGGCGGGGTTTTGGGGCGTGAAC
AAGGCTGGCAGTAAGTGGACAAGCTGCTCCCTGGCTAAGGCCCTGCCCT
CGCCTCAGCCAGAGGTGCCCTGGCCATGCCCTGCACACTCCTCCCCATTTTA
TGGTTCGCAACTTCaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaa

```

```

>psnlike2_human
CTTATTTTTCTCTCGGACTGTGCATAGCAGTAGCTGTTGTTTGGGCTGT
GTTTCGAAATGAAGACAGGTGGGCTTGGATTTTACAGGATATCTTGGGGA
TTGCTTTCTGTCTGAATTTAATTAAAACACTGAAGTTGCCCAACTTCAAG
TCATGTGTGATACTTCTAGGCCTTCTCCTCCTCTATGATGTATTTTTTGT
TTTCATAACACCATTTCATCAcAAAGAATGGTGAGcATATCATGGTTGAAC
TCGCAGCTGGACCTTTTGGAAATAATGAAAAGTTGCCAGTAGTCATCAGA
GTACCAAACTGATCTATTTCTCAGTAATGAGTGTGTGCGCTCATGCCCTGT
TTCAATATTGGGTTTTCGAGACATTATTTGTAcAGGCcTGTGATTGCAT
ACTGTAGAAGATTTGATGTTTCAGACTGGTTCTTCTTACATATACTATGTT
TCGTCTACAGTTGCcTATGCTATTTGGCATGATACTTACATTTTGTGTTCT
GGTGCTGATGAAAAAGGGCAACCTGCTCTCCTCTATTTAGTACCTTGCA
CACTTATTACTGCCTCAGTTGTTGCCTGGAGACGTAAGGAAATGAAAAAG
TTCTGGAAAGGTAACAGCTATCAGATGATGGACCATTGGAATTGTGCAAC
AAATGAAGAAAACCTGTGATATCTGGTGAACAGATTGTCCAGCAATAAT
ATTATGTGAACTGCTATAATGTGTGTCATTGATTTTTCTACAAATAGACTTC
GACTTTTTAAATTGACTTTTGAATTGACAATCTGAAAGAGTCTTCAATGA
TATGCTTGCAAAATATATTTTTATGAGCTGGTACTGACAGTTACATCAT
AAATAACTAAAACGCTTTGCTTTTAATGTTAAAGTTGTGCCTTCACATTA
AATAAACATATGGTCTGTGTAGTTTCCGAGATGTACTATAAAAAA

```

>psnlike2_mouse

CAGTATTTGGGTTTCGGAGATATCATTGTACCAGGCCGTGTTGATTGCATAT
 TG TAGAAGATTTCGATGTTTCAGACTGGTTCTTCTATATACTATATTTTCATC
 CACAATTGCCATATGCTGTTGGCATGATCATTACCTTTGTTGTCCTGATGG
 TGATGAAAAACAGGGCAGCCTGCTCTCCTCTACTTGGTACCTTGTACACTT
 ATTACTGTCTCAGTCGTTGCTTGGAGTCGTAAGGAAATGAAAAAGTTCTG
 GAAAGGCAGCAGCTATCAGGTGATGGACCACCTGGACTATTCAACAAATG
 AAGAAAAATCCAGTGACGACTGATGAGCAGATTGTACAACAGTAATTACGT
 GGACTTACAATGATGTGTTATTGATTTCTTACAAATACATTTTGGCCTTT
 TTTTCTTTTTTGGCCTCTGTCTCCCAAAGGTTTAGTTAGGACTATAGCTGG
 ACAACACTATGCCCAGCAAGTTTTAAATCAAAGTTTGAGTTGAAAATTGG
 GAACATTTACAGCGATGTTTGCAAATCTGTATATTTTTATGAGTTGGTAA
 AAATCCCATCATACATAGTGAATAATGCATTTTCTTTTAATTATGTTAAAA
 TTGTGCCTTCACAGTCAGCTTAAAAACATAGCGTTTGTGTAGTTTCCAAA
 CGAATTATATACATTATATTTTTCTAAAAAAGAAAAAAAAAAGCTACCCCT
 GACCTTCCTTTGTACTTTTCTTAATGAAATATTTCTCCAAATGCTAAGGT
 TAGATCATGTGTAAAGTGTCAAAGCAAGTTTCTGAGTATATTAAAGATTTA
 TGTAACTTTTAAACCCCTCTACAGAAATAAATACTTAAGACTGCAAGAAGA
 CAGTTCATGTAaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaaa

like3_human

TGCTCTCCGCCTGCGTCCCTNCTGCAGCAACCGGAGCTGGAGTCGGA
 TCCCGAACGCACCTCGCCATGGACTCGGCCCTCAGCGATCCGCATAACGG
 CAGTCCGAGGCAGGCGGCCCCACCAACAGCACTACGCGGCCGCTTCCAC
 GTCCGAGGGCATGCGCTGGCCTACGGCAGCCTCCTGCTCATGGCGCTGC
 TGCCCATCTTCcTTTCGGCGCCGCTGCTGCGCGTACGCTGCGCCCCGCGnA
 AGAATGCTTCAGACATGCCTGAAACAATCACCAGCCGGGATGCGGCCCGC
 TTCCCATCATCGCCAGCTGCACACTCTTGGGGCTCTACCTCTTTTCAA
 AATATTCTCCAGGAGTACATCAACCTCCTGCTGTCCATGTATTTCTTCG
 TGCTGGGAATCCTGGCCCTGTCCACACCATCAGCCCTTCATGAATAAG
 TTTTTCAGCCAGCTTTCCAAATCGACAGTACCAGCTGCTCTTCACACA
 GGGTTCTGGGGAAACAAGGAAGAGATCATCAATTATGAATTTGACACCA
 AGGACCTGGTGTGCTGCTGGCCCTGAGCAGCATCGTTGGCGTCTGGTACCTG
 CTGAGGAAGCACTGGATTGCCAACAACCTTTTGGCCTGGCCTTCTCCCT
 TAATGGAGTAGAGCTCCTGCACCTCAACAATGTCAGCACTGGCTGCATCC
 TGCTGGGCGGACTCTTCATCTACGATGTCTTCTGGGTATTTGGCACCAT
 GTGATGGTGACAGTGGCCAAGTCTTCGAGGCACCAATAAAATTGGTGT
 TCCCCAGGATCTGCTGGAGAAAGGCCTCGAAGCAAACAATTTGCCATGC
 TGGGACTTGGAGATGTCGTCATTCCAGGGATCTTCATTGCCCTTGCTGCTG
 CCGTTTGACATCAGCTTGAAGAAGAATAACCCACACCTACTTCTACACCAG
 CAGCCTACATCTTTCGGCCTGGGCCTTACCATCTTCATCATGCACA
 AAGCATGCTCAGCCTGCCCTCCTATACCTGGTCCCCCGCCTGCATC
 TTCTCTGCTGCTGGTGGCGCTGGCCAAGGGAGAAGTGACAGAGATGTT
 CAGTTATGAGGAGTCAAATCCTAAGGATCCAGCGGCAGTGACAGAATCCA
 AAGAGGGAACAGAGGCATCAGCATCGAAGGGGCTGGAGAAGAAAGAGAAA
 TGATGCAGCTGGTGCCCGAGCCTCTCAGGGCCAGACCAGACAGATGGGGG
 CTGGGCCCACACAGGCGTGACCGGTAGAGGGCACAGGAGGCCAAGGGCA
 GCTCCAGGACAGGGCAGGGGCGAGCAGGATACCTCCAGCCAGGCCTCTG
 TGGCCTCTGTTTCTTCTCCCTTTCTTGGCCCTCCTCTGCTCCTCCCCAC
 ACCCTGCAGGCAAAAGAAACCCCCAGCTTCCCCCTCCCCGGGAGCCAGG
 TGGGAAAAGTGGGTGTGATTTTATGATTTTGTATTGTGGAAGTATTTGTC
 CTCACATTAATAACTCATCCCATGGCCAGGGCGGGCCACTGTGCTCCTGG
 AAAAAAAAAA

>psnlike3_mouse

ATTCCGGTCCCTTGGAGGCACGTCACTTCCCTGTTTCTTTAGGGGAACGTGGC
 TTTCCCCGAGTGCCCTCTTCTCCGTCTACGTTTCGTGCTGCGGCGGCCGGA
 GCTGGAGTCGGAGCCCGAGCGCAG CTGCCATGGATTCCGGCTGTACGCG
 ATCCGCACAACGGCAGCGCGAGGCTGGCACCCAGCCAACGGCACGACGC
 GGCCGCCCTCCACGCCCGAGGGCATCGCGCTGGCCTATGGCAGCCTCCTG
 CTCATGGCGCTGCTGCCCATCTTCTTCCGGCGCCGCTGCGCTCGGTGCGC
 TGGCCCGCGGCAAGAGCTCTTCGGACATGCCAGAAACCATCACCAGTCG
 AGATGCCGCGCCGCTTCCCATCATCGCCAGCTGCACACTCCTGGGGCTCT
 ACCTCTTTTCAAATATTCTCCAGGAGTACATCAACCTCTTGCTGTCC

ATGTATTTCTTCGTGCTGGGGATCCTGGCCCTGTCACACACCATCAGCCC
 CTTTCATGAATAAGTTTTTTTCCAGCCAACCTCCCAAACCGCCAGTATCAGC
 TGCTCTTTCACACAGGGCTCTGGGGAAAACAAAGAAGAGATCATCAACTAT
 GAGTTTGACACTAAGGACCTGGTGTGCCTGGGCCCTAAGCAGCGTCGTTGG
 TGTCTGGTACCTTCTGAGGAAGCACTGGATTGCCAACAACTGTTTGGCC
 TGGCCTTCTCCCTTAATGGGGTAGAGCTCCTGCACCTGAACAACGTGAGC
 ACTGGCTGTATCCTGCTCGGAGGACTCTTCATCTATGACATCTTCTGGGT
 ATTCCGGCACCAACGTGATGGTGACAGTGGCCAAGTCCTTTGAGGCACCAA
 TAAAATTGGTGTTCCTCCAGGATCTGCTGGAGAAGGGCCTTGAAGCAGAC
 AACTTTGCCATGCTGGGACTTGGAGACATTGTCATTCCAGGGATCTTCAT
 TGCCTTACTGCTTCGTTTGGACATCAGCTTGAAGAAGAACACGCACACCT
 ACTTCTACACCAGCTTCGCCCGCCTACATCTTCGGCCTGGGTCTCACCATC
 TTCATCATGCACATCTTCAAGCAGCGCCAGCCGGCTCTCCTGTACCTGGT
 CCTGCTGCATCGGCTTTCCTGTCCTGGTGGCACTAGCCAAGGGAGAAG
 TGGCCGAGATGTTTCAGTTATGAGGAGTCAACAGAGGCGTCGGCATCGAAGAGGCT
 GTGACTGAATCCAAAGAGGAGTCAACAGAGGCGTCGGCATCGAAGAGGCT
 AGAGAAGAAGGAGAAATGAGGCAGCGCTGCCTGACCTTGAGGGCCAGAT
 CGGACAGGCAGGGGATGACCTGTGGGCGACACAGAAGAGAAGACACCTGC
 AGGAGGCGACGCTGGCCCCAGGATGGGGAGCAGGCTCTGCTGCTGTTC
 CCTCTGCCCTTTCCTGCTGCTTCTGCTCCTCCTCATCCCTGCAGGCAA
 AGGAAACCTCTGCTGCTTCTTCTTCCCTCCAGGAGCCAGGTGGGCACTGAATG
 TTTTGTAGATTTTGTATTTGTGGACTGTCTTTGCCCTCATATTAATAAC
 CCTATGGCCGCTacagcCGTGCTCCAAGGGAGCTCTCAGCaaaaa
 aa

>psnlike4_human

GTCAAGTGTCTACATTTCTGATTTCCATTCTTCTTATAGTCTATGGTAGT
 TTCAG/GTCCCTTAATATGGACTTTGAAAATCAAGATAAGGAGAAAGACA
 GTAATAGTTCTTCTGGGTCTTTCAATGGCAACAGCACCATAATAGCATC
 CAAACAATTGACTCTACCCAGGCTCTGTTCCCTTCCAATTGGAGCATCTGT
 CTCTCTTTTAGTAATGTTCTTCTTCTTTGACTCAGTTCAAGTAGTTTTTA
 CAATATGTACAGCAGTTCTTGCAACGATAGCTTTTGCTTTTCTTCTCCTC
 CCGATGTGCCAGTATTTAACAAGACCCTGCTCACCTCAGAACAAGATTTT
 CTTTGGTTGCTGTGGACGTTTCACTGCTGCTGAGTTGCTGTCTTCTCTC
 TGTCTGTCTATGCTCGTCTCATCTGGGTCTCACTGGCCATTGGCTTCTC
 ATGGATGCACTGGccatgGGCctcTGTGTCGCCATGATCGCCTTTGTCCG
 CCTGCCGAGCCTCAAGGTCTCCTGCCTGCTTCTCTCAGGGCTTCTCATCT
 ATGATGTCTTTTGGGTATTTTCTCAGCCTACATCTTCAATAGCAACGTC
 ATGGTGAAGGTGGCCACTCAGCCGGCTGACAATCCCTTGACGTTCTATC
 CCGGAAGCTCCACCTGGGGCCCAATGTTGGGCGTGATGTTCTCGCCTGT
 CTCTGCCTGGAAAACTGGTCTTCCCAAGCTCCACTGGCAGCCACTTCTCC
 TTTGGGCATCGGAGACATCGTTATGCCTGGTCTCCTACTATGCTTTGT
 GCTATGACAACACTACAAAAGCAAGCCAGTGGGGACTCCTGTGGGG
 GGACCTGCCAACATCTCCGGGCGCATGCAGAAGGTCTCCTACTTTT
 GCACCTCATCGGATACTTTGTAGGCTGCTCACTGCTACTGTGGC
 GTCTCGCATTCACCGGGCCGCCAGCCGCTTCTCTATTTGGTGCCAT
 TTACTTTTATGGCACTCCTCAGATGGCCTATTTAAAGGGCGACCTCCGG
 CGGATGTGGTCTGAGCCTTTCCACTCCAAGTCCAGCAGCTCCCGATTCT
 GGAAGTATGATGGATCAGTGGAAGTGACCAGATGGCCGTCATAGTCTT
 TTTCTCTCAACTCATGGTTTGTTCCTCTTAGAGCTGGCCTGGTACTCAG
 AAATGTACCTGTGTTTAAGGAAGTCCCGTGTGACTGGATTGGCATTTAA
 AGGGAGCTCGTTTGCAGGAGAGAGGTGCTGGAGCCCTGTTTGGTTCCCTC
 TC'TTCTGCGGATGTAGAGGTGGGGCCCCCTT@AAGAGGGACAGGCCTCT
 CCCCAGCGCGCTTCTCCTCC@AeGTTTTTATGGATCTGCACCAGACTGTTA
 CCTTCTGGGGGAGATGGAGATTTGACTGTTTAAAAACTGAAAAACAGCGAG
 GAGTCTTTCTAGAACTTTTGAACACTAAAAGGATGAAAAAATTAGCAAA
 CCGAAGTTTCTTCAATGACCCCTCGAGAACTTTGGGACCAGTTTCCCTATA
 GGGGACTCAGTTTCAAGAGAACTGAGACAGAAGCTCTTCTGTCTGTTATAT
 CTTCTTTTCTTTTTTTGGATTTATTAATATTTTCTGTGGTGTGAAGTGA
 CTTATTAATCCACAGACATTGAGTGACTTCTTACAACATCCACATAAGA
 ATTTGTTGTAATGAGTTTCATGTCCACCCAGATGTTGTGTTGGCAGTGAAC
 AAGGGCACGGTTTTTATACATACGTACATATATATATATAAACACACACA
 TAGATATATATGAATAAACAATAAATGAAATCCTGCTAAGATCACGCTGTG
 TAGCTGACAGGGCTTGTGTGCTTTTGGAGCATGTGAGCAGTTTACTGT
 GGCTTCTTGTATATGGATAAGCTGCTGTCTTCCCCCTTCAACATGACC
 CCGCAGTTACAACTAGTATAGCATTTGTGCTGATTGATGATAGACTCAT

GGACTTCAGGAGCCCTTACTTGGTTTTGATCAGTGTAGCAAATTAGGGAT
GAAGAGTTCAAACCTTTTGGCCCTTTCTTTCTTTCTTAGGCTTCTCCCTC
GCAGGGTGTTCGTTAGTTTCTTCTCGAGCCAATGCATGTATTATAGCAGC
AGGTGTCTTTGTGCTTTCTCATCATAGTAACGTACTACTTGTAAATACAT
TTTTCTATTTTCTATTTTTTTTTGTATTTTTTTTTTTGACATTTTGTTCAT
TGGTGTGCTGTATATTTTCCATGCCCTCACTCCTTTAAGAAAAAAAAAAAA
GGAAAAAGCAACACAATCCTGTCTTGTCTGTGATTATAGTCTTGGT
TTACCTGTGGTGACAACCGGTGTTGGGGACACATGTCAAATGCCCTCT
GAGATGGGCCCTAAATTCAGTAACCTGGGGAAAGAACCAGCTGCTGTGTC
CTGAGAGCCTGGCCCTGTGCTGTGGTCTCTGCTGCAAGCCCAGATTTCTG
GGAGTAACTAGTGTAGGTCTGCTGACCTTTACCTAAGCAGCCCCCTGCCT
GGTAAGAAGGTGCCATTTGTTTCAGAGGCAAAGAGAAGCCTGCGGTTGGCA
TGAGGATGCCTGACAACAAAGGCTGGAGAAGGGCCCTGAGTTCCAGCCTC
TCCCCAAGGGTCCCCGCCCCAGTGGCTGCCTCTGTCTTGACCTGTGTAAT
GAATTAGTGTGCTGTGTCACGTGTGGCTTGAAGTCACTGTGGATCGAGCTC
ACAGGGGGCACCCATCCTGTTGTCAACAGAGTCTGAAGCAGTCAGGGTGT
TGGATTCTCTGTTGTCTCATCAATTCCTGCTGAGGGTTTCTGGGGTTT
TGTTTTTATAAATGACTCCTTTGTAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
aaaa

>psnlike4_mouse

CAGAACAAGATTTTCCTTCGgTTGCTGTGGGCGTTTCACTGCTGCCGAGCT
CTCGTTCTACCTGTCTGTCTCATGCTCGTCTCATCTGGGTTCTCACTG
CTGGCTTCTCATGGATGCTCTGGCCATGGGTCTCTGTGTTGCCATG
CCTTCGTCCGCTGCCAAGCCTCAAGGTTTCTGCTGCTTCTCTC
AGGGCTTCTCATCTACGATGTCTTCTGGGTGTTCTTCTCAGCCTACATCT
TCAACAGTAATGTCTAGGTGAAAGTGCCACACAGCCAGCTGACAATCCC
CTCGACGTTCTGTCCAGGAAGCTCCACCTGGGACCCAATGTGGGGCGTGA
TGTTCTCGCCTGTCTTTGCCTGGAAAAATGGTCTTCCCAAGCTCCACTG
GCAGTCACTTCTCTATGCTGGGCATCGGGGACATTGTGATGCCCCGGCCTC
CTGTTATGCTTTGTTCTTCGCTATGACAACTACAAGAAACAAGCCAGTGG
TGACTCGTGTGGGGCCCCCTGGCAnnGCCAATATCTCTGGGGCGCATGCAGA
AGGTCTCCTACTTCCACTGCACCCTCATCGGTACTTTGTAGGTCTGCTC
ACTGCGACTGTGGCGTCTCGCGTCCACCGAGCTGCCCAGCCAGCTCTCCT
CTACTTGGTGCCATTTACCCTATTGCCACTCCTCACCATGGCCCTACCTAA
AGGGTGACTTACGGAGGATGTGGTCTGAGCCCTTCCACTCCAAGTCCAGC
AGCTCCCCGTTTCTGGAAGTATGATGACGCGGGAGAGGTGACCAGAGCGC
TGTCCTCACCTTCTCTCACCGCGCGGTTTTGTTCCCTCTACAAGCTG
GCCTGACTCAGGCATGCCTGCTCACGGAACGCACTGTGACTGGAGTGTG
TGCTCTGAGGGGAGCGTTTGCAGAGGGCACTGGAGCCCTGCACAGCCCTTC
TCTTCTCCGCTCTGGGAGAGTGGACCCTTCCAGAAGGGGCAGGCCGGCCC
TTCGCCCCGTGCTCCTCCTTCTCGTGTTTTTATGGATCTGCACCAGACT
CTTAACCTTGTGGGGAGATGGCGAAGTTGACTTATTTAAAAACTACAAACA
TTTGTGTTCTTAGAACTTTGAACACTAAATGGAAGAAAATCCATTA
CCGAAGTCTCTTCACTGAACCCTCCGAACTCTGGGACCAGTTTC
GGGGGCTCCATACAGAGACCCAGGGCAGAACTTCTGCCCTATTTTTT
TTTCTTTTTTCTTTTGGATTTATTAAATATTTTCTGTGGTGTGAAGTGAC
TTATTACATCCACAGACATTGAATGACTTCTTACAACATACACATAAGAA
TTTGTGTAATGACTGTGTCCAGCCGTGTTGGCAGTGAGCAGGACGCGGT
TGGTTTATACATACGTACATATATATATATATATACACACACGTGCACAT
AGATATCTGTGAGTAAACAGCGACTAAGCCTGCTAAGGTCACGCCATGCA
GCTGCCGGGGGCTTGCTGTCTATGGGAGCATGTAGAACAGTTTACCTGGCT
TCCTCGCACACGCTGCTGTCTCCCTTGAGAGTCGCGTGCGGTTGTAAGCT
GTGGATGCGCTGAACGTAGACTTGTGGGCTGTGGGACTCCTCCTTTT
GATCAGTGTAGCAAATTAGGGATGAAAAGTTTGAACTTTTTGACCTTTT
CTTTTTACAGGCTTTTCCCTCGCAGTTTTTAGTAACCGCCTCTTGAACCA
GTGCATGTATTATAGCAGCCGGTGTCTTTGTGCTTTCTGATCATAGTTAT
GTACTACCTGTAAATACATTTTCTATTTTAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA
aaa

THIS PAGE BLANK (USPTO)